

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Frey

Veränderungen der Hämodynamik nach Gabe
von Osmotherapeutika

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Lutz Brähler
aus Badenheim

Mainz 1974

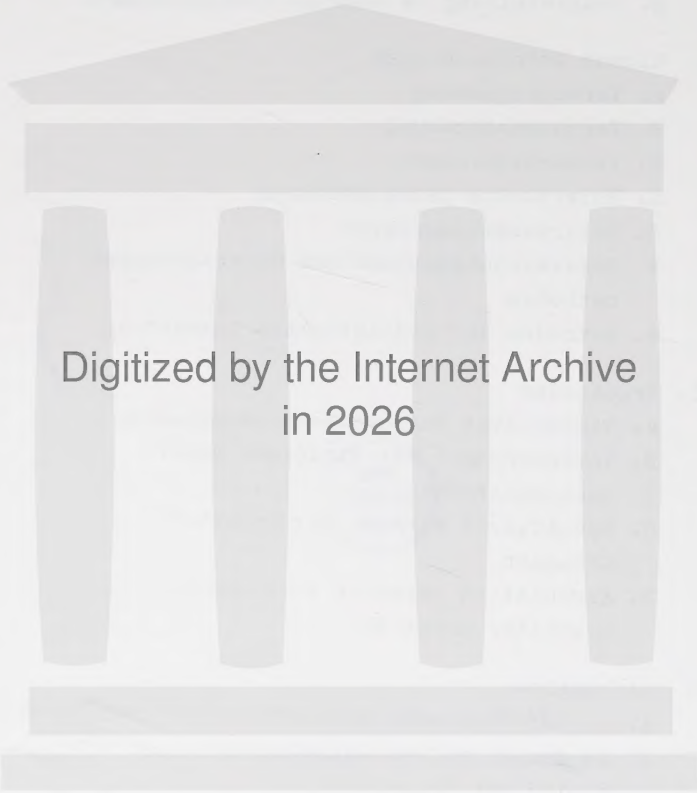
Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Frey

Veränderungen der Hämodynamik nach Gabe
von Osmotherapeutika

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Lutz Brähler
aus Budenheim

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0045

I. Einleitung

=====

A. Klinische Bedeutung der Osmotherapie für die Anaesthesiologie

Unter Osmotherapie verstehen MAX BÜRGER und ERICH HAGEMANN, die diesen Begriff erstmalig definierten, eine "künstliche Durchbrechung der Isotonie des Blutes oder der Gewebe durch hypertone Salz- oder Zuckerlösungen mit dem Ziel, die bei der Rückresorption zwangsläufig einsetzende Wasserbewegung therapeutisch auszunutzen" (14, 15).

Hypertone Lösungen werden in vielen Variationen auf vielerlei Gebieten der Medizin zu therapeutischen Zwecken herangezogen (Anaesthesie, Augenheilkunde, Chirurgie, Dermatologie, Gynäkologie, Innere Medizin, Kinderheilkunde, Neurochirurgie, Neurologie, Urologie) (8, 12, 13, 17, 22, 23, 28, 32, 33, 39, 42, 52, 56, 69).

In der klinischen Anaesthesiologie sind derartige Lösungen sogar unersetzlich geworden. Denn den besten und sichersten Effekt unter den Sofortmaßnahmen zur Behandlung des akuten Gehirnödems bzw. jeder intrakraniellen Drucksteigerung zeigen immer noch die Osmotherapeutika (30, 32, 57, 58). Grundsätzlich kennen wir dabei in der Klinik drei grundverschiedene Zustände, bei denen sich eine Indikation zur Osmotherapie ergibt, nämlich

1. ein chronisch komprimiertes Hirn mit vermindertem Flüssigkeitsgehalt, das sich wieder entfalten soll,
2. ein normales Hirn, bei dem eine temporäre Volumenverminderung erwünscht ist,
3. ein Hirn mit vermehrtem Flüssigkeitsgehalt zum Zwecke der Normalisierung.

Nach Untersuchungen von GÄNSHIRT führen Hirndruck und Hirnödem zur Abnahme der Hirndurchblutung und der Hirn-atmung mit all ihren Gefahren für die Funktion des ZNS (18), Hirndruck und Hirnödem können sich nach Schädelhirntraumen sehr schnell entwickeln, und von dem Grad und der Zeitdauer der Hypoxie hängt es ab, ob reversible Funktionsstörungen oder irreversible Schäden im Gehirn auftreten. Rechtzeitige Osmotherapie kann also lebensrettend sein. Daraus ergibt sich die Wichtigkeit der Kenntnis ihrer Indikation und Wirkung bei der stetig steigenden Zahl von Verkehrsunfällen mit Schädelhirntraumen und dem immer noch zunehmenden Ausmaß der Intensivtherapie.

Als Wirksubstanz derartiger hypertoner Lösungen kamen zahlreiche Stoffe in Betracht, wie Kochsalz, Calcium, Glukose, Laevulose, Galactose, Harnstoff, Mannit, Sorbit, Humanalbumin, Gummi arabicum, Kollidon und Dextran (1, 21, 22, 25, 42, 50, 55, 67).

Es hat sich aber gezeigt, daß die Wirkung aller dieser Präparate bezüglich der Intensität und der Dauer ihrer Wirksamkeit nicht immer den vom Kliniker an sie gestellten Forderungen entsprach. Daher werden in den letzten Jahren nur noch Sorbit, Mannit, Harnstoff und das Kombinationspräparat Dextran-40-Sorbit therapeutisch verwendet (12, 22, 25, 26, 38, 43, 50, 58).

Die physikalischen, physikochemischen und pathophysiologischen Folgen der Anwendung hypertoner Lösungen waren schon Gegenstand zahlreicher Untersuchungen der theoretischen und klinischen Medizin (9, 20, 24, 31, 42, 43, 49, 64).

B. Fragestellung zu eigenen Untersuchungen

Pathogenetisch unterscheiden wir in Anlehnung an HOFF und JELLINGER (27)

1. hämodynamisch bedingte,
2. auf primären Störungen der Bluthirnschranke basierende und
3. sogenannte gemischte Hirnödeme.

Dies zeigt, daß die Hirnödeme kein pathogenetisch geschlossenes Krankheitsbild darstellen, sondern als sehr wechselhafte Reaktionen des Zentralnervensystems auf verschiedene Allgemeinprozesse oder schädigende Noxen aufzufassen sind. Welche Folgen und Gefahren ergeben sich daraus für das Zentralnervensystem ? Es sind: die zerebrale Hypoxie, eine Ernährungsstörung des Hirnparenchyms sowie die Steigerung des intrakraniellen Drucks.

Da sich aber schon in kurzer Zeit irreversible funktionelle und morphologische Veränderungen am Zentralnervensystem einstellen können, ist ein schnelles Eingreifen erforderlich.

Die Therapie und Prophylaxe gliedern sich in drei große Abschnitte: akute Maßnahmen, allgemeine Hirnödembehandlung und Verlaufskontrolle.

Vordringliches Ziel ist die Sicherung der Sauerstoffversorgung und Bekämpfung der zerebralen Hypoxydose. Dies geschieht durch Freihaltung bzw. Freilegung der Atemwege mittels Intubation oder Absaugen, eventuell kommen auch Tracheotomie und Beatmung in Betracht. Ferner ist der Kreislauf zu stabilisieren bzw. der Schock zu bekämpfen. Als entwässernde Maßnahme ist die Infusion hochprozentiger Lösungen die Methode der Wahl.

Gleichzeitig erfolgt die Kausalbehandlung der ödemauslösenden Prozesse. Weiterhin von großer Bedeutung ist die genaue Kontrolle und Regelung des Wasser- und Elektrolythaushaltes. Entsprechend den Ergebnissen von HALMAGYI (25) konnte von den bekannten Fertiglösungen die Darrow'sche Lösung 2 für die klinische Routine-therapie der iatrogenen Störungen nach Anwendung der hypertonen Osmotherapeutika empfohlen werden. In keinem Fall dürfen jedoch elektrolytfreie Lösungen nach der Osmotherapie angewandt werden.

Seit zu Anfang unseres Jahrhunderts erstmals hypotone Glukoselösung und später manch andere hypo- oder hypertone Lösung zur Senkung des intrakraniellen Überdruckes angewandt worden waren, entwickelte sich die Anschauung, daß einmal die Senkung des intrakraniellen Druckes entscheidendes Kriterium sei und daß andererseits diese Senkung und damit die Wirksamkeit eines Osmo- oder Onkotherapeutikums aus dem Grad der osmotisch bedingten Diurese beurteilt werden kann.

Da nun die Gabe von Sorbitlösung, Glukoselösung oder Harnstofflösung aber nach einer gewissen Zeit zu einem verschieden starken Rebound-Effekt führt, müssen diese Lösungen zur kontinuierlichen Entwässerung über 2 bis 3 Tage wiederholt gegeben werden, bis die Ursache, also die mechanische Zirkulationsstörung oder die Störung der Membranfunktion, behoben ist und das Ödem eben nicht mehr wiederkehrt.

Die hypertonen Lösungen zeigen als therapeutische Wirkung primär eine hirnentwässernde Wirkung, damit eine Senkung des intrakraniellen Druckes und als Folgeerscheinung eine osmotisch bedingte Diurese sowie nach wiederholter Gabe relativ hohe Verluste an Wasser und

Elektrolyten (25). Gleichzeitig aber sind Untersuchungen veröffentlicht worden, die nach wiederholter Gabe über gefährlich hohe Blutvolumenschwankungen und Veränderungen der Blutzusammensetzung berichten (25, 56, 59).

Entscheidendes Kriterium für die Beurteilung der Hirnfunktion beim Hirnödem ist die Hirnsauerstoffaufnahme und damit die Hirndurchblutung. Die Hirndurchblutung wiederum ist abhängig nicht nur von der Senkung des intrakraniellen Druckes, sondern auch von der Aufrechterhaltung der physiologischen Verhältnisse des Wasser- und Elektrolythaushaltes und besonders auch vom Herzzeitvolumen und dem Systemdruck.

Über die therapeutischen Wirkungen bzw. Änderungen nach intravenöser Gabe von Osmotherapeutika bezüglich des intrakraniellen Drucks, des Wasser- und Elektrolythaushaltes und die Gefahren der iatrogenen Entgleisungen ist inzwischen in der Literatur berichtet worden.

Wie sich aber nach intravenöser Gabe von Osmotherapeutika Blutdruck, Schlagvolumen, Minutenvolumen, elastischer Widerstand und peripherer Widerstand ändern, Größen also, die auch die Hirndurchblutung beeinflussen, sind bis jetzt keine klaren Angaben gemacht worden. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie verhalten sich einzelne Parameter, wie Gesamtblutvolumen, Schlagvolumen, Minutenvolumen, elastischer Widerstand, peripherer Widerstand, Herzleistung und Dämpfungsfaktor nach Gabe von Sorbit, Mannit, Sorbit mit Dextran und Harnstoff?

2. Wie ist die spezifische Wirkung der angewandten hypertonen Lösungen ?
3. Bestehen Zusammenhänge zwischen den akuten, d. h. den unmittelbar nach der Infusion aufgetretenen Veränderungen innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen in bezug auf einzelne Parameter, wie Blutvolumen, Frequenz, Schlagvolumen, Minutenvolumen und peripherer Widerstand ?

II. Eigene Untersuchungen

=====

A. Versuchsplanung

Den Untersuchungen wurden folgende Gedanken zugrunde gelegt:

- a) Sie sollten an Menschen durchgeführt werden, ohne jedoch die Aussagekraft auf eine einzelne Patientengruppe beschränken zu müssen. So kamen für diese Untersuchungen nur gesunde, freiwillige Versuchspersonen in Frage.
- b) Die Untersuchungspersonen sollten sich in einem normovolämischen Zustand befinden und möglichst gleichmäßig hydriert sein, um die Voraussetzung der Homogenität der Versuchsbedingungen zu gewährleisten.
- c) Die Ergebnisse der Versuche sollten Aussagen sowohl über die akuten, d. h. über die unmittelbar nach der Infusion der einzelnen hypertonen Testlösungen auftretenden Veränderungen, als auch über die späteren bzw. noch nach Stunden zu registrierenden Veränderungen ermöglichen. Aus diesem Grund wurden die Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten vor und bis zu 4 Stunden nach Infusion der Testlösung durchgeführt. Die 4-Stunden-Grenze wurde gewählt, da bis zu diesem Zeitpunkt nach Angaben der Literatur (8, 22, 34, 36, 57, 67) die polyurische Periode, die durch die einmalige intravenöse Infusion eines osmotischen Diuretikums bei Nierengesunden in der Regel auftritt, abgeschlossen sein dürfte.

- d) Es sollte die Wirkung derjenigen hypertonen Infusionslösungen geprüft werden, die heute als osmotische Diuretika bei der Entwässerungstherapie zur klinischen Anwendung kommen und hinsichtlich der schnellen Distribution der infundierten Substanz unterschiedliche Verteilungsräume im menschlichen Organismus aufweisen (20, 29, 33, 45, 48, 51).

Damit sollte ermöglicht werden, daß eventuell vorhandene Unterschiede in den geprüften Untersuchungsgrößen, hervorgerufen durch das typische Verteilungsmuster der Wirksubstanz, erfaßt werden. So wurden hypertone Lösungen, deren Wirksubstanz sich vorwiegend auf den intravasalen Raum (Dextran), vorwiegend auf den extrazellulären Raum (Sorbit, Mannit) oder in dem Gesamtkörperwasser (Harnstoff) primär verteilt, appliziert.

- e) Um die spezifische Wirkungsweise der hypertonen Lösungen besser abgrenzen zu können und eventuelle Auswirkungen von einzelnen experimentellen Begleitumständen, wie z. B. Blutentnahme oder von Schmerzreaktionen und psychischen Einflüssen, auf die Versuchsergebnisse unter Kontrolle zu bringen, wurde eine Vergleichsgruppe mit Infusion einer normotonen Sorbitlösung in die Untersuchungsreihe aufgenommen.

B. Versuchsanordnung

Die einzelnen Zeitpunkte der Messung (Z.d.M.) sind so gewählt worden, daß sie eine Beurteilung der Ausgangslage sowie der Veränderungen durch die Testlösung bis zu 4 Std nach Ende der Infusion zulassen.

Der genaue Ablauf der Versuche war folgender:

Flüssigkeits- und Nahrungskarenz 6 Std vor Versuchsbeginn.

Ruhelage 30 min vor Versuchsbeginn. Während dieser Zeit 3malige Puls- und Blutdruckkontrolle sowie eine kreislaufanalytische Messung nach den noch später zu beschreibenden Methoden.

Dann folgte die Bestimmung der Ausgangswerte (Z.d.M. (1)). (Die Messungen zu den einzelnen Zeitpunkten werden durch arabische Zahlen in Klammern bezeichnet.) Nach Bestimmung der Ausgangswerte erfolgte die Infusion von 250 ml der jeweiligen Testlösung innerhalb von 20 min. Daran schloß sich nach 5 min die zweite Bestimmung (Z.d.M.(2)) zur Feststellung der unmittelbaren Veränderungen durch die Infusion der Testlösung an. Die dritte Bestimmung (Z.d.M.(3)) erfolgte 30 min, die vierte (Z.d.M.(4)) 90 min und die fünfte (Z.d.M. (5)) 240 min nach Beendigung der Infusion.

Während des Versuches durften die Personen keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Zwischen der vierten und fünften Messung standen sie auf, nahmen jedoch 30 min vor der fünften Messung erneut die Ruhelage ein.

Die Blutentnahmen erfolgten an einer Verweilkanüle, die nach jeder Entnahme mit einem Mandrin verschlossen wurde.

C. Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 47 gesunden, freiwilligen, männlichen Versuchspersonen durchgeführt.

Keine der Personen hatte innerhalb der letzten 3 Wochen einen Unfall erlitten, stand in ärztlicher Behandlung oder hatte Blut gespendet.

Alle hatten eine 6stündige Flüssigkeits- und Nahrungskarenz vor dem Versuchsbeginn eingehalten und keine größeren Mengen an Flüssigkeit am Vorabend zu sich genommen.

Die Durchschnittswerte und Standardabweichungen der einzelnen Merkmale, wie Alter, Größe und Gewicht der untersuchten Personen in den einzelnen Versuchsgruppen sind in der Tabelle 1 angegeben.

Tab. 1: Mittelwert und Standardabweichungen von Alter, Größe und Gewicht
Gruppe I: $n = 7$; Gruppe II: $n = 10$

Gruppe	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
I	$25,7 \pm 2,1$	$176,1 \pm 5,9$	$71,5 \pm 5,4$
II	$24,0 \pm 1,2$	$176,9 \pm 4,1$	$71,6 \pm 8,1$
III	$25,0 \pm 5,0$	$179,2 \pm 7,1$	$71,8 \pm 9,5$
IV	$24,4 \pm 1,6$	$183,0 \pm 7,1$	$76,4 \pm 7,8$
V	$25,8 \pm 2,3$	$178,8 \pm 7,4$	$74,1 \pm 10,6$

D. Untersuchte Testsubstanzen

An dieser Stelle werden nur diejenigen Merkmale der einzelnen Substanzen zusammengefaßt, die hinsichtlich der hier zu beschreibenden Untersuchungen von Bedeutung sind.

a) Sorbit (d-Sorbit, $C_6H_{14}O_6$)

Sorbit oder Sorbitol, ein 6wertiger Zuckeralkohol mit einem Molekulargewicht von 182,17 g, ist in vielen Früchten nachweisbar, z. B. in Birnen, Äpfeln und Pflaumen (19, 47). Besonders reichlich ist er in den Vogelbeeren (*Sorbus aucuparia*) vorhanden, denen er seinen Namen verdankt.

Die Substanz verteilt sich in wenigen Minuten im extracellulären Raum, in der Leber und in der Niere. Der Verteilungsraum ist größer als der des Inulins (61).

Der 6wertige Zuckeralkohol wird nach einheitlichen Angaben der Literatur (1, 10, 61) in dem Organismus schnell metabolisiert, und zwar zunächst in Fruktose umgesetzt und sekundär auch in Glukose übergeführt.

Die Fruktosämie, die während der intravenösen Applikation von Sorbit auftritt, klingt nach Absetzen der Infusion rasch ab. Eine Glukosämie wurde bei lebergesunden Personen erst im Anschluß an die Fruktosämie beobachtet (1, 10, 61, 65).

Sorbit wird durch die Glomerula ausgeschieden und in den Tubuli nicht mehr rückresorbiert (10, 61). Aufgrund dieser mangelnden tubulären Reabsorption kann hochkonzentrierter Sorbit eine osmotische Diurese erzeugen.

Die intravenöse Applikation von Sorbit führt zu einer dosierungsabhängigen hohen Konzentration. Die Substanz wird jedoch aus dem Blut schnell eliminiert und ist etwa 40 min nach Ende der Infusion im Blut kaum mehr nachweisbar (10, 62, 63).

b) Mannit (d-Mannit, $C_6H_{14}O_6$)

Der Alkohol der d-Mannose hat ein Molekulargewicht von 182,17 g und ist weit verbreitet im Pflanzenreich, nicht nur in der Manna, dem getrockneten, süßen Saft der Manna-Esche, sondern auch in Pilzen, Sellerie u.a. (47). Industriell wird er auch durch Reduktion eines Monosaccharides gewonnen.

Nach intravenöser Verabreichung verteilt sich Mannit im extracellulären Raum, wobei das Verteilungsvolumen etwas größer ist als das des Inulins. Ein Gleichgewicht stellt sich bereits innerhalb von 30 min ein.

Mannit hat unter den Stoffen mit osmotischer Wirkung eine besondere Stellung. Mannit bleibt vor seiner Ausscheidung über die Niere fast vollständig auf den extracellulären Raum beschränkt, wird also praktisch nicht in den Stoffwechsel einbezogen und nicht abgebaut. Mehr als 90 % des infundierten Mannits sind bereits nach wenigen Stunden über die Niere durch vollständige glomeruläre Filtration ohne tubuläre Rückresorption ausgeschieden (16, 23, 28).

Der Blutspiegel fällt rasch nach der Infusion ab, die Substanz ist jedoch noch über mehr als 6 Std im Blut nachweisbar.

c) Dextran 40 $((C_6H_{10}O_5)_n)$

Die Dextrane sind aus Glukosemolekülen durch Bakterien der Leukonostoc-Gruppe aufgebaute hochmolekulare Polysaccharide. Das sog. niedermolekulare Dextran besitzt ein mittleres Molekulargewicht von ungefähr 40 000 mit einer Molekulargewichtsverteilung von mehr als 90 % der Moleküle zwischen 10 000 und 80 000 (47).

Die Dextranmoleküle verteilen sich überwiegend im intravasalen Raum. Die niedrigen Fraktionen mit einem Molekulargewicht unter 50 000 können jedoch die Kapillarschwand durchwandern und in den extracellulären Raum gelangen. Moleküle in der Größenordnung zwischen 14 000 bis 18 000 haben eine intravasale Halbwertszeit von etwa 15 min und sind nach 2 Std im Blut nicht mehr nachweisbar.

Der Großteil einer parenteral verabreichten Dextranmenge wird durch die Nieren ausgeschieden, da die Nierenschwelle für Dextran bei einem Molekulargewicht von ungefähr 50 000 liegt (6, 46). Bei normaler Nierenfunktion werden in 3 Std etwa 50 %, in 6 Std etwa 60 % und nach 24 Std etwa 70 % der infundierten Gesamtmenge von Dextran 40 im Urin ausgeschieden (7, 21, 38, 42, 65). Eine Rückresorption ist nicht nachgewiesen worden.

Ein ganz kleiner Prozentsatz wird durch den Gastrointestinaltrakt eliminiert (60).

Die restlichen Dextranmengen werden in Organen wie Leber, Milz und Nieren vorübergehend aufgenommen und mit einer Geschwindigkeit von ca. 70 mg pro kg Körpergewicht in 24 Std vollständig zu CO_2 und H_2O abgebaut (21, 38).

Bei den klinisch üblichen Dosierungen von etwa 0,5 bis 1,5 l in einigen Stunden werden für einen normalen Erwachsenen nach Infusion von Dextran 40 in 0,9 %iger Natriumchloridlösung Plasmakonzentrationen in der Größenordnung von 0,5 - 1,5 g/100 ml Plasma erreicht. Diese Konzentration im Plasma nimmt verhältnismäßig rasch ab; die Ursache hierfür ist die Elimination der kleineren Moleküle aus der Blutbahn; dies bedeutet, daß im Verlauf der Zeit der Anteil der größeren Moleküle im Plasma relativ zunimmt. Die Abnahme der Konzentration in den ersten 3 Std beträgt etwa 0,1 g%/Std (2, 21, 38, 42, 45, 58).

d) Harnstoff ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$)

Die kristalline Substanz Harnstoff wird als wichtigstes Endprodukt des Eiweißstoffwechsels in der Leber gebildet und im Harn ausgeschieden und hat ein Molekulargewicht von 60,06 g (47).

Der Harnstoff verteilt sich sehr schnell im Gesamtkörperwasser. In 15 min nach intravenöser Gabe ist die Verteilung nahezu vollständig (33, 34, 35, 36, 40).

Eine Metabolisierung der infundierten Menge ist nicht nachgewiesen worden (12).

Harnstoff wird als harnpflichtige Substanz von den Glomeruli unter Auslösung einer osmotisch bedingten Diurese wieder ausgeschieden. Die 24 Std nach Harnstoffabgabe ausgeschiedene Urinmenge ist recht unterschiedlich. Ein Teil der ausgeschiedenen Menge erfährt eine Rückdiffusion (40, 67).

Die während der intravenösen Verabreichung angestiegene Harnstoffkonzentration im Blut fällt sehr rapid ab. Nach 3 min sind nur noch 50 % der injizierten Menge in der Blutbahn vorzufinden (48).

E. Untersuchungsgruppen

Die 47 Versuchspersonen wurden entsprechend der Art und Konzentration der einzelnen Testsubstanzen in den verschiedenen Infusionslösungen in 5 Gruppen aufgeteilt, die in der Tabelle 2 angegeben sind.

Die Gesamtbelastung durch Wasser und die einzelnen Testsubstanzen sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Tab. 2: Versuchsgruppen

Gruppe	Testlösung	verabreichte Menge (ml)	Anzahl der Personen
I	Sorbit normoton (extra hergestellt für die Versuche	250	7
II	Sorbit 40 % (Tutofusin S 40, Firma Pfrimmer & Co., Erlangen)	250	10
III	Mannit 20 % (Osmofundin 20 %, Firma Braun, Melsungen)	250	10
IV	Sorbit 20 % mit 10 % Dex- tran (Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %, Firma Knoll AG, Ludwigshafen)	250	10
V	Harnstoff 15 % mit 10 % Invertzucker (Sterofundin U 30, Firma Braun, Mel- sungen, - eigene Verdün- nung auf 15 % mit 10 % Invertzucker)	250	10

Tab. 3: Gesamtbelastung

Gruppe	Wasser ^a ml/20 min	Substanz	g/20 min	
I	240	Sorbit	13,8	75,8 mmol
II	180	Sorbit	100,0	548,9 mmol ^b
		Elektr. m mval		30,0 mmol
III	180	Mannit	50,0	274,5 mmol
IV	180	Sorbit +	50,0	274,5 mmol
		Dextran 40	25,0	
V	200	Urea + Invert- zucker	57,5	763,3 mmol

^a Nettomenge des Lösungswassers

^b 100 g Sorbit + 15 mval Na⁺; 11,25 mval Cl⁻;
3,75 mval Azetat⁻ in 250 ml Testlösung

F. Untersuchungsgrößen und Untersuchungsmethoden

1. Gesamt-Blutvolumen

Die zirkulierende Blutmenge wurde mit Hilfe des von WILLIAMS und FINE (70) entwickelten "Volemetron" unter Anwendung des mit Jod¹³¹-markierten Humanserum-Albumin (RISHA) der Firma Philips-Duphar, Amsterdam (Holland) nach 5maliger wiederholter Ablesung ermittelt.

Auf alle in der Literatur (2, 3, 4, 5, 70) vorgeschlagenen Maßnahmen hinsichtlich der exakten Durchführung und Meßtechnik wurde geachtet.

2. Die übrigen Kreislaufgrößen wurden nach den Methoden der physikalischen Kreislaufgrößenbestimmung und den bekannten Formeln nach BROEMSER und RANKE bzw. nach WEZLER und BÖGER bestimmt und berechnet.

Die Methode bezweckt die Bestimmung des Schlag- bzw. Minutenvolumens, der Systolen- und Diastolendauer, des elastischen und des peripheren Widerstandes, der Herzleistung und des Dämpfungsfaktors (11, 44, 68).

Die praktische Anwendung am Menschen erfordert:

1. die gleichzeitige Registrierung des zentralen Pulses (an der A. carotis oder A. subclavia) und die des peripheren Pulses (an der A. femoralis), womit die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt werden kann.
2. die Messung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude (= Pulsamplitude) $\Delta p = p_s - p_d$ (dyn/qcm) erfolgt nach dem Manschettenverfahren (nach RIVA-ROCCI) durch Kontrolle der KOROTKOFF'schen Geräusche.

3. die Bestimmung des Aortenquerschnittes nach der Tabelle von SUTER.
4. die Bestimmung der Systolendauer, der Diastolendauer und der Pulsperiodendauer (= Dauer der Herzperiode) nach BROEMSER und RANKE aus der Pulskurve.
Die Pulsfrequenz wird dann nach der Formel

$$Fr = \frac{60}{\text{Pulsperiodendauer}} \quad \text{berechnet.}$$

Der arterielle Mitteldruck wird nach der Formel von WEZLER

$$p_m = p_d + (0,43 \times p) \quad \text{berechnet.}$$

Die anderen, von den bisher bestimmten Größen abhängigen Kreislaufgrößen werden nach den Formeln von BROEMSER und RANKE bzw. WEZLER und BÖGER bestimmt.

Hierbei bedeuten:

Blutdruck	p
systolischer Blutdruck	p _s
diastolischer Blutdruck	p _d
arterieller Mitteldruck	p _m
Herz- bzw. Pulsfrequenz	Fr
Blutdruck- bzw. Pulsamplitude	Δ p
Massendichte des Blutes	ρ
Aortenquerschnitt	Q
Pulswellengeschwindigkeit	c
Systolendauer	S
Dauer der Herz- bzw. Pulsperiode	T _H
Diastolendauer	D
Schlagvolumen	V _S
Minutenvolumen	V _M
elastischer Widerstand	E'
peripherer Widerstand	W
Herzleistung	L
Dämpfungsfaktor	$\frac{E'}{W}$

$$\underline{\text{Schlagvolumen}} (V_S/\text{ccm}) = 0,48 \frac{Q \cdot T_H \cdot S (p_s - p_d)}{D \cdot C}$$

$$\underline{\text{Minutenvolumen}} (V_M/\text{l/min}) = \frac{V_S \cdot Fr}{1000}$$

$$\underline{\text{Elastischer Gesamtwiderstand}} (E') = \frac{2 \cdot c}{Q \cdot S}$$

$$\underline{\text{Peripherer Widerstand}} (W) = \frac{p_m}{V_M \cdot \frac{1}{60}}$$

Der Dämpfungsfaktor des arteriellen Systems läßt sich berechnen aus dem Verhältnis von arteriellem und peripherem Widerstand

$$\underline{\text{Dämpfung}} = \frac{E'}{W}$$

Weiterhin kann die Herzarbeit A während eines Herzschlages und die Herzleistung L (d. h. "Arbeit pro Sekunde") berechnet werden. Die Herzarbeit setzt sich zusammen aus der Beschleunigung des Schlagvolumens

$\frac{m \cdot v^2}{2}$ und der Arbeit zur Überwindung des im Windkessel herrschenden Druckes, um das Schlagvolumen einzupressen ($V_S \cdot p_m$) .

(Die mittlere Blutströmungsgeschwindigkeit in der Aorta beträgt 40 cm/sec. In der Formel für die kinetische

Energie ist $m = V_S$ und $\frac{v^2}{2} = 800.$)

$$A = V_S \cdot 800 + V_S \cdot p_m \cdot 1334$$

Da sich das Produkt $V_S \cdot 800$ zu $V_S \cdot p_m \cdot 1334$ etwa wie 1 : 100 verhält, kann es vernachlässigt werden. Zur Bestimmung der Herzleistung muß dann noch das V_S in das "Sekundenvolumen" umgerechnet werden.

Die vereinfachte Formel für die Herzleistung lautet dann:

$$L = V_S \cdot \frac{Fr}{60} \cdot p_m \cdot 1334 .$$

G. Methoden der statistischen Auswertung

Die grundsätzlichen Fragen, die an das Material gestellt worden sind, betrafen folgende Probleme:

1. Sind die Versuchsgruppen hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und Gesamtblutvolumen homogen ?

Als Versuchspersonen wurden männliche Studenten zwischen 22 und 30 Jahren ausgewählt, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten. Da die Meßgrößen außer von dem Geschlecht auch von Alter, Körpergröße und -gewicht beeinflusst werden können, mußte zunächst untersucht werden, ob sich die 5 Gruppen hinsichtlich dieser Meßgrößen mehr als zufällig unterschieden. Diese Prüfung wurde ebenfalls für die Ausgangswerte der Blutvolumina in den einzelnen Gruppen vorgenommen. Diese Frage wurde mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse geklärt (37, 47). Die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit war $\alpha = 0,01$.

2. Welchen Mittelwert zeigen die Meßergebnisse zu den einzelnen Zeitpunkten, und wie groß sind die Standardabweichungen als Maß der Streuung der Einzelwerte um ihren Mittelwert ?

3. Welche Unterschiede sind innerhalb der einzelnen Gruppen in den ermittelten Meßgrößen zwischen dem Ausgangswert (Z.d.M.(1)) und den jeweiligen Werten der übrigen Zeitpunkte der Messung (Z.d.M.(2), (3), (4) und (5)) nachweisbar, und wie groß sind diese Unterschiede ?

Da die 5 Messungen innerhalb einer Gruppe an denselben Versuchspersonen erfolgten, bietet sich für die Beantwortung dieser Fragen folgendes Vorgehen an:

Innerhalb einer Gruppe wird für jede Versuchsperson die Differenz zwischen den Meßwerten zweier Zeitpunkte bestimmt (jeweils gegen den Ausgangswert) und der Mittelwert der Differenz und sein Konfidenzbereich berechnet (37). Dieser Wert gibt den Bereich an, in den mit einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit ein Mittelwert bei Meßwiederholung an einer neuen Stichprobe fallen wird.

Es ist bekannt, daß die Durchführung von mehreren t-Tests an miteinander korrelierten Größen statistisch nicht zulässig ist. Wenn sich, für $\alpha = 0,05$, resp. $\alpha = 0,01$ angegeben, die Konfidenzbereiche der zu den verschiedenen Zeitpunkten der Messung erhaltenen Meßwerte überschneiden, wurde eine Mittelwertsdifferenz als statistisch auffällig, resp. signifikant angesehen. Dieses Vorgehen entspricht eigentlich dem t-Test für verbundene Stichproben, sollte aber aus den schon geschilderten Gründen nur rein deskriptiven Charakter haben.

4. Welche Veränderungen treten in den einzelnen Meßgrößen zu den angegebenen Zeitpunkten durch die spezifische Wirkung der hypertonen Lösungen auf ?

Mit den beiden vorausgegangenen Tests wurden die Ergebnisse lediglich innerhalb der Gruppen geprüft. Um die hier genannte Frage beantworten zu können, verglich man die Werte der Kontrollgruppe mit denen der übrigen Untersuchungsgruppen zu den korrespondierenden Zeitpunkten. Hierfür bot sich der t-Test für nicht verbundene Stichproben an, für den im Grunde das gleiche gilt wie für den t-Test für verbundene Stichproben, wie es unter 3. ausgeführt ist. Nach KOLLER wird die Standardabweichung aus den Abweichungen der Einzelwerte von ihren beiden Mittelwerten geschätzt.

Den t-Wert erhält man aus dem Quotienten der Differenzen der Mittelwerte und aus dem Standardfehler der Differenzen.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für den errechneten t-Wert wird in Abhängigkeit von $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden in einer t-Tabelle abgelesen.

5. Bestehen Zusammenhänge zwischen den akuten, d. h. den unmittelbar nach der Infusion der Testlösung aufgetretenen Veränderungen innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen in den Meßgrößen: Blutvolumen, Frequenz, Schlagvolumen, Minutenvolumen und peripherer Widerstand ? Zu diesem Zweck wurden die Differenzen der Meßwerte zum Z.d.M.(1) und zum Z.d.M.(2) herangezogen.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde die Produkt-Moment-Korrelation nach PEARSON-BRAVAIS, die den Grad eines Zusammenhangs von zwei oder mehr Reihen von Zahlen angibt, verwendet.

III. Ergebnisse

=====

A. Homogenität der Untersuchungsgruppen

In der Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Varianzanalysen zusammengestellt. Keiner der F-Werte war bei den geprüften Faktoren, wie Alter, Größe, Gewicht, signifikant. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten des Blutvolumens in den einzelnen Untersuchungsgruppen.

Tab. 4: Varianzanalysen zur Prüfung der Homogenität der Gruppen in den Größen: Alter, Größe, Gewicht und Blutvolumen. (Die Werte in Klammern sind die Mindestwerte der Testgröße F bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,01$.) Die SAQ-Werte sind aus Platzgründen weggelassen worden.

Merkmal		Freiheitsgrade	MAQ	F
Alter	zwischen Gruppen	4	5,84	0,71
	innerhalb "	42	8,27	(3,80)
	gesamt	46		
Größe	zwischen Gruppen	4	85,20	2,00
	innerhalb "	42	42,52	(3,80)
	gesamt	46		
Gewicht	zwischen Gruppen	4	43,57	0,58
	innerhalb "	42	75,50	(3,80)
	gesamt	46		
Blutvolumen	zwischen Gruppen	4	1 088 406,52	2,67
	innerhalb "	42	407 593,40	(3,80)
	gesamt	46		

F = Prüfgröße

MAQ = mittleres Abweichungsquadrat

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

Es war gelungen, hinsichtlich der maßgebenden Einflußgrößen die Homogenität statistisch zu sichern, d. h. die Unterschiedlichkeit in den Meßergebnissen der einzelnen Untersuchungsgruppen dürfte nicht durch Alter, Größe, Gewicht und zirkulierendes Blutvolumen verursacht sein.

B. Veränderungen der einzelnen Untersuchungsgrößen

Bei der folgenden numerischen Wiedergabe der Ergebnisse werden die Mittelwerte derjenigen Abweichungen angegeben, die einen statistisch nachweisbaren ($\alpha < 0,01$; $\alpha < 0,05$) Unterschied gegen den zugehörigen Ausgangswert aufweisen. Die Abweichungen in Prozent sind in Klammern aufgeführt (siehe auch Tabn. 5 bis 9).

1. Gesamtblutvolumen (BV):

Eine vorübergehende Zunahme um 122,9 ml (2,4 %) beobachtete man lediglich in der Gruppe I, und zwar 30 min nach Ende der Infusion.

Abnahmen des Blutvolumens traten in den Gruppen II und IV auf mit dem Unterschied, daß in der Gruppe II das BV bereits unmittelbar nach Ende der Infusion um 173,0 ml (3,0 %) auffällig erniedrigt war, um 30 min später einen signifikanten Abfall um 196,0 ml (3,4 %) aufzuzeigen. Dagegen waren im späteren Verlauf keine Veränderungen mehr zu beobachten. In der Gruppe IV erfolgte eine signifikante Abnahme um 355,0 ml (5,7 %) erstmalig zum Z.d.M.(4). Das BV war noch am Ende der Versuchsperiode (Z.d.M.(5)) um 240,0 ml (3,9 %) auffällig erniedrigt.

In den Gruppen III und V waren keine signifikanten oder auffälligen Veränderungen zu den einzelnen Z.d.M. festzustellen (Tabn. 7, 9).

In der Folge werden die Veränderungen der anderen kreislaufanalytischen Werte in beliebiger Reihenfolge ohne jegliche gewollte Wertung durch die Reihenfolge beschrieben, zuerst die ursprünglichen Variablen, dann die abgeleiteten Variablen.

2. Veränderungen der Pulswellengeschwindigkeit

In keiner der Gruppen waren statistisch auffällige oder signifikante Veränderungen der Pulswellengeschwindigkeit zu beobachten.

3. Veränderungen des systolischen Blutdrucks (RR-syst.)

Eine Abnahme des RR-syst. erfolgte lediglich in der Gruppe III am Ende der Versuchsperiode zum Z.d.M.(5) um 1,5 mm Hg (1,3 %), jedoch ohne Auffälligkeit oder Signifikanz.

Eine Zunahme des RR-syst. beobachtete man vorübergehend in den Gruppen II und IV zum Z.d.M.(2), 5 min nach Beendigung der Infusion, wobei der RR-syst. in Gruppe II um 4,0 mm Hg (3,5 %) statistisch auffällig gestiegen war und in Gruppe IV um 6,0 mm Hg (5,4 %) signifikant erhöht war. In Gruppe V war der RR-syst. zum Z.d.M.(2) ebenfalls um 6,0 mm Hg (5,35 %) signifikant und zum Z.d.M.(3) noch um 3,0 mm Hg (2,6 %) statistisch auffällig erhöht.

In der Gruppe I waren keine signifikanten oder statistisch auffälligen Veränderungen zu beobachten.

4. Veränderungen des diastolischen Blutdrucks (RR-diast.)

Abgenommen hat der diastolische Blutdruck nur in Gruppe V zum Z.d.M.(5), 240 min nach Beendigung der Infusion ganz gering um 0,5 mm Hg (0,7 %), siehe unter 3.

Statistisch auffällige oder signifikante Änderungen waren nur in Gruppe II und III zu beobachten. Und zwar nahm der

RR-diast. in Gruppe II zum Z.d.M.(4) statistisch auffällig um 3,0 mm Hg (4,1 %) zu, in Gruppe III war er zum Z.d.M.(2) schon statistisch auffällig um 3,5 mm Hg (4,9 %) erhöht, zeigte zum Z.d.M.(3) eine signifikante Zunahme um 4,5 mm Hg (6,3 %) und war 90 min nach Ende der Infusion zum Z.d.M.(4) noch statistisch auffällig erhöht um 4,0 mm Hg (5,6 %).

5. Veränderungen der Pulsamplitude

In den Gruppen I und II beobachtete man keine auffälligen oder signifikanten Veränderungen der Pulsamplitude.

Nur in Gruppe III nahm die Pulsamplitude ab, und zwar zum Z.d.M.(4) um 3,0 mm Hg (6,9 %) statistisch auffällig.

In Gruppe IV nahm die Pulsamplitude zum Z.d.M.(2) um 6,0 mm Hg (16,4 %) signifikant zu und in Gruppe V ebenfalls zum Z.d.M.(2) um 4,0 mm Hg (10,3 %) statistisch auffällig zu.

6. Veränderungen der Systolendauer

Signifikante Zunahmen der Systolendauer zum Z.d.M.(2) waren in Gruppe I um 10,85 msec (3,6 %) und in Gruppe II um 6,1 msec (2,0 %) zu beobachten. Allerdings nahm die Systolendauer in Gruppe II zum Z.d.M.(4) um 11,1 msec (3,7 %) wieder signifikant ab.

In Gruppe III war die Systolendauer zum Z.d.M.(2) um 7,1 msec (2,3 %) nur statistisch auffällig erhöht.

In den Gruppen IV und V waren keine auffälligen oder signifikanten Veränderungen der Systolendauer festzustellen.

7. Veränderungen der Diastolendauer

Eine statistisch auffällige Abnahme der Diastolendauer war nur in Gruppe II zum Z.d.M.(2) um 53,1 msec (8,1 %).

Statistisch auffällig zugenommen hat die Diastolendauer nur in Gruppe III, und zwar zum Z.d.M.(2) um 54,7 msec (8,8 %), zum Z.d.M.(3) um 57,0 msec (9,2 %) und zum Z.d.M.(4) um 65,9 msec (10,6 %).

In den Gruppen I, IV und V waren keine auffälligen oder signifikanten Veränderungen zu beobachten.

8. Veränderungen der Pulsperiodendauer

Außer in Gruppe V waren in allen Gruppen statistisch auffällige oder signifikante Zunahmen der Pulsperiodendauer festzustellen.

In Gruppe I war die Pulsperiodendauer zum Z.d.M.(3) um 75,14 msec (7,9 %) auffällig erhöht, in Gruppe II zum Z.d.M.(2) um 57,0 msec (6,0 %) auffällig erniedrigt, in Gruppe III zum Z.d.M.(2) um 61,8 msec (6,7 %), zum Z.d.M.(3) um 56,3 msec (6,1 %) und zum Z.d.M.(4) um 64,9 msec (7,0 %) signifikant erhöht und in Gruppe IV zum Z.d.M.(4) um 61,8 msec (6,9 %) statistisch auffällig erhöht.

Eine statistisch auffällige oder signifikante Abnahme der Pulsperiodendauer war in keiner der Gruppen zu verzeichnen.

9. Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks

Statistisch auffällige oder aber signifikante Abnahmen des arteriellen Mitteldrucks waren in keiner der Gruppen nachweisbar.

In Gruppe I nahm der arterielle Mitteldruck zum Z.d.M.(4) auffällig um 3,71 mm Hg zu (3,7 %), in Grup-

pe III zum Z.d.M.(2) um 4,1 mm Hg (4,6 %), zum Z.d.M.(3) um 4,2 mm Hg (4,8 %) und in Gruppe IV zum Z.d.M.(2) um 2,6 mm Hg (2,9 %) und zum Z.d.M.(5) um 2,7 mm Hg (3,0 %). In Gruppe V war der arterielle Mitteldruck zum Z.d.M.(2) um 4,7 mm Hg (5,2 %) signifikant erhöht und zum Z.d.M.(3) noch um 2,6 mm Hg (2,9 %) auffällig erhöht.

Gruppe II zeigte keine statistisch auffälligen oder signifikanten Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks.

10. Veränderungen der Pulsfrequenz

Statistisch auffällige Abnahmen der Pulsfrequenz waren in Gruppe IV festzustellen, und zwar zum Z.d.M.(3) um 2,0 / min (2,9 %), zum Z.d.M.(4) um 4,5 / min (6,6 %) und zum Z.d.M.(5) um 3,9 / min (5,7 %).

Eine Abnahme der Pulsfrequenz war noch in Gruppe I zu beobachten, statistisch auffällig erniedrigt um 5,0 / min (7,7 %) zum Z.d.M.(3).

11. Veränderungen des Schlagvolumens

Abnahmen des Schlagvolumens traten nur in Gruppe III auf, und zwar zum Z.d.M.(4) signifikant um 10,9 ccm (15,1 %) und zum Z.d.M.(5) statistisch auffällig um 10,0 ccm (13,9 %). In Gruppe II war das Schlagvolumen zum Z.d.M.(2) um 11,7 ccm (20,7 %) auffällig erhöht, in Gruppe IV zum Z.d.M.(2) signifikant um 14,0 ccm (24,2 %).

In den Gruppen I und V waren keine statistisch auffälligen oder signifikanten Veränderungen festzustellen.

12. Veränderungen des Minutenvolumens

Die Veränderungen des Minutenvolumens sind analog denen des Schlagvolumens, in den Gruppen I und V keine auffälligen oder signifikanten Veränderungen.

Abnahmen des Minutenvolumens treten nur in Gruppe III auf, und zwar zum Z.d.M.(3) statistisch auffällig um 0,89 l/min (18,6 %), zum Z.d.M.(4) signifikant um 0,99 l/min (20,7 %) und zum Z.d.M.(5) auffällig um 0,77 l/min (16,1 %).

In Gruppe II war das Minutenvolumen zum Z.d.M.(2) um 1,05 l/min auffällig erhöht (29,5 %), in Gruppe IV zum Z.d.M.(2) signifikant um 1,22 l/min (30,9 %) ebenfalls erhöht.

13. Veränderungen des elastischen Widerstandes

In keiner der Gruppen waren statistisch auffällige oder signifikante Veränderungen des elastischen Widerstandes zu beobachten.

14. Veränderungen des peripheren Widerstandes

Eine signifikante Abnahme um $377,0 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ war nur in Gruppe IV zum Z.d.M.(2) (19,9 %).

Zugenommen hat der periphere Widerstand in Gruppe I auffällig zum Z.d.M.(3) um $529,29 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ (24,3 %) und in Gruppe III zum Z.d.M.(3) auffällig um $449,7 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ (28,5 %), zum Z.d.M.(4) signifikant um $496,8 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ (31,4 %) und zum Z.d.M.(5) auffällig um $292,0 \text{ dyn} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ (18,5 %).

In den Gruppen II und V war keine statistisch auffällige oder signifikante Veränderung des peripheren Widerstandes zu erkennen.

15. Veränderungen der Herzleistung

Eine Zunahme der Herzleistung verzeichneten wir in Gruppe II zum Z.d.M.(2) um 2,1 erg/sec (25,4 %) statistisch auffällig und signifikant in Gruppe IV zum Z.d.M.(2) um 2,4 erg/sec (30,2 %). Die Herzleistung nahm ab nur in Gruppe III zum Z.d.M.(5), und zwar um 1,5 erg/sec (15,8 %).

In den Gruppen I und V beobachteten wir keine statistisch auffälligen oder signifikanten Veränderungen.

16. Veränderungen des Dämpfungsfaktors

Abgenommen hat der Dämpfungsfaktor in Gruppe III zum Z.d.M.(2) statistisch auffällig um 0,123 (15,0 %), zum Z.d.M.(3) signifikant um 0,149 (18,2 %), zum Z.d.M.(4) signifikant um 0,162 (19,8 %), und zwar zum Z.d.M.(5) noch um 0,099 statistisch auffällig (12,1 %) erhöht.

Eine Zunahme des Dämpfungsfaktors beobachteten wir nur in Gruppe IV statistisch auffällig um 0,153 (21,8 %) zum Z.d.M.(2).

In den Gruppen I, II und V waren keine auffälligen oder signifikanten Veränderungen des Dämpfungsfaktors zu verzeichnen.

Tab. 1: Mittelwerte der Differenzen zwischen verschiedenen Z.d.L. und dem Ausgangswert, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ resp. $\alpha < 0,05$ signifikant resp. statistisch auffällig waren.

GRUPPE I (Sorbit normoton)

Untersuchungsgröße

2 - 1 3 - 1 4 - 1 5 - 1

Blutvolumen

ak-syst.

RR-diast.

Pulsfrequenz

Systolendauer

Pulsperiodendauer

Pulsamplitude

art. Mitteldruck

Pulswellengeschwindigkeit

Diastolendauer

Schlagvolumen

Minutenvolumen

elast. Widerstand

peripherer Widerstand

Herzleistung

Dämpfungsfaktor

+122.857

-5.000

+10.857

+75.143

+3.714

+529.286

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

Tab. 6: Mittelwerte der Differenzen zwischen verschiedenen Z.d.M. und dem Ausgangswert, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ resp. $\alpha < 0,05$ signifikant resp. statistisch auffällig waren.

GRUPPE II (Sorbit 40 %)

Untersuchungsgröße

	Zeitpunkte			
	2 - 1	3 - 1	4 - 1	5 - 1
Blutvolumen	<u>-173.000</u>	<u>-196.000</u>		
RR-syst.	<u>+4.000</u>			
RR-diast.			<u>+3.000</u>	
Pulsfrequenz				
Systolendauer	<u>+6.100</u>			
Pulsperiodendauer	<u>-57.000</u>		<u>-11.100</u>	
Pulsamplitude				
art. Mitteldruck				
Pulswellengeschwindigkeit				
Diastolendauer	<u>-53.100</u>			
Schlagvolumen	<u>+11.700</u>			
Minutenvolumen	<u>+1.052</u>			
elastischer Widerstand				
peripherer Widerstand				
Herzleistung	<u>+2.099</u>			
Dampfungsfaktor				

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

Tab. 7: Mittelwerte der Differenzen zwischen verschiedenen Z.d.i. und dem Ausgangswert, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ resp. $\alpha < 0,05$ signifikant resp. statistisch auffällig waren.

GRUPPE III (Mannit 20 %)

Untersuchungsgröße	Zeitpunkte			
	2 - 1	3 - 1	4 - 1	5 - 1
Blutvolumen				
RR-syst.				
RR-diast.	+3.500	+4.200	+4.000	
Pulsfrequenz				
Systolendauer	+7.100			
Pulsperiodendauer	+61.800	+56.300	+64.900	
Pulsamplitude			-3.000	
art. Mitteldruck	+4.100	+4.200		
Pulswellengeschwindigkeit				
Diastolendauer	+54.700	+57.000	+65.900	-10.000
Schlagvolumen			-10.900	-0.773
Minutenvolumen		-0.890	-0.999	
elastischer Widerstand				
peripherer Widerstand		+449.700	+496.800	+292.000
Herzleistung				-1.450
Dämpfungsfaktor	-0.123	-0.149	-0.162	-0.099

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied ~~gegenüber dem Ausgangswert~~ aufweisen.
Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

Tab. 8: Mittelwerte der Differenzen zwischen verschiedenen Z.d.M. und dem Ausgangswert, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ resp. $\alpha < 0,05$ signifikant resp. statistisch auffällig waren.

GRUPPE IV (Sorbit 20 % mit 10 % Dextran)

Untersuchungsgröße

	Zeitpunkte			
	2 - 1	3 - 1	4 - 1	5 - 1
Blutvolumen			<u>-255.000</u>	<u>-240.000</u>
RR-syst.	<u>+6.000</u>			
RR-diast.				
Pulsfrequenz		<u>-2.000</u>	<u>-4.500</u>	<u>-3.900</u>
Systolendauer				
Pulsperiodendauer			<u>+61.800</u>	
Pulsamplitude	<u>+6.000</u>			
art. Mitteldruck	<u>+2.600</u>			<u>+2.700</u>
Pulswellengeschwindigkeit				
Diastolendauer				
Schlagvolumen	<u>+14.000</u>			
Minutenvolumen	<u>+1.220</u>			
elastischer Widerstand				
peripherer Widerstand	<u>-377.000</u>			
Herzleistung	<u>+2.381</u>			
Dämpfungsfaktor	<u>+0.153</u>			

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

Tab. 9: Mittelwerte der Differenzen zwischen verschiedenen 2.d.M. und dem Ausgangswert, die bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ resp. $\alpha < 0,05$ signifikant resp. statistisch auffällig waren.

GRUPPE V (Harnstoff 15 % mit 10 % Invertzucker)

Untersuchungsgröße	Zeitpunkte				
	2 - 1	3 - 1	4 - 1	5 - 1	
Blutvolumen					
RR-syst.	<u>+6.000</u>	<u>+3.000</u>			
RR-diast.					
Pulsfrequenz					
Systolendauer					
Pulsperiodendauer					
Pulsamplitude	<u>+4.000</u>				
art. Mitteldruck	<u>+4.700</u>	<u>+2.600</u>			
Pulswellengeschwindigkeit					
Diastolendauer					
Schlagvolumen					
Minutenvolumen					
elastischer Widerstand					
peripherer Widerstand					
Herzleistung					
Dämpfungsfaktor					

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

C. Spezifische Wirkung der hypertonen Lösungen

Bei der Gegenüberstellung der Kontrollgruppe mit den anderen Untersuchungsgruppen konnten die Ergebnisse, wie sie bisher dargestellt wurden, größtenteils weiter bestätigt werden.

In der Tabelle 10 sind die t-Werte, die eine Signifikanz von $\alpha < 0,01$ zeigen, doppelt gestrichelt unterstrichen und die t-Werte, die auffällige Unterschiede ($\alpha < 0,05$) zeigen, einfach unterstrichen. In den Tabellen 11 bis 14 sind diejenigen Mittelwerte der Differenzen dargestellt, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.

Für das Blutvolumen zeigte die Prüfung der Differenz zwischen Z.d.M.(3) und Z.d.M.(1) (3-1) in der Gruppe II eine Signifikanz, die in der Gruppe IV auch zwischen Z.d.M.(4) und Z.d.M.(1) (4-1) bestand. Statistisch auffällige Unterschiede waren bei den Differenzen zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1) in der Gruppe II vorhanden. In der Gruppe III fehlte bei allen Differenzen und in den übrigen Gruppen bei den Differenzen zwischen Z.d.M.(5) und Z.d.M.(1) (5-1) ein signifikanter oder auffälliger Unterschied.

Bei dem systolischen Blutdruck waren nur zwischen dem Z.d.M.(2) und dem Z.d.M.(1) (2-1) auffällige bzw. signifikante Differenzen, und zwar statistisch auffällig in der Gruppe II, und signifikant in den Gruppen IV und V. In der Gruppe III fehlte bei allen Differenzen ein signifikanter oder auffälliger Unterschied.

Bei dem diastolischen Blutdruck waren in keiner der Gruppen auffällige oder signifikante Differenzen zu verzeichnen.

In bezug auf die Pulsfrequenz zeigte nur Gruppe II einen statistisch auffälligen Unterschied der Differenzen zwischen dem Z.d.M.(2) und dem Z.d.M.(1) (2-1).

Bei der Systolendauer war in Gruppe V ein auffälliger Unterschied der Differenzen zwischen dem Z.d.M.(2) und dem Z.d.M.(1) (2-1) festzustellen, während in Gruppe II sich bei den Differenzen zwischen Z.d.M.(4) und Z.d.M.(1) (4-1) ein signifikanter t-Wert zeigte.

In bezug auf die Diastolendauer war in Gruppe II ein auffälliger Unterschied der Differenzen zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1).

Bei der Pulswellengeschwindigkeit waren in keiner der Gruppen auffällige oder signifikante Differenzen zu verzeichnen.

Bei der Puls- bzw. Blutdruckamplitude waren nur zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1) auffällige bzw. signifikante Differenzen, und zwar statistisch auffällig in den Gruppen II und V und signifikant in der Gruppe IV. In der Gruppe III fehlte bei allen Differenzen ein signifikanter oder auffälliger Unterschied.

In bezug auf die Pulsperiodendauer zeigte sich nur in Gruppe II ein signifikanter t-Wert bei den Differenzen zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1).

Bei dem arteriellen Mitteldruck war nur zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1) und nur in Gruppe V ein auffälliger Unterschied der Differenzen festzustellen.

In bezug auf das Schlagvolumen und das Minutenvolumen war nur in Gruppe IV zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1) ein statistisch auffälliger Unterschied der Differenzen vorhanden.

Bei dem peripheren Widerstand zeigte sich bei den Differenzen zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1) in Gruppe IV ein auffälliger Unterschied und zwischen Z.d.M.(3) und Z.d.M.(1) (3-1) in Gruppe IV ein signifikanter Unterschied und in den Gruppen II und V ein statistisch auffälliger Unterschied.

Bei dem Dämpfungsfaktor war nur zwischen Z.d.M.(2) und Z.d.M.(1) (2-1) und nur in Gruppe IV ein auffälliger Unterschied der Differenzen festzustellen.

Bei dem elastischen Widerstand und der Herzleistung waren in keiner der Gruppen auffällige oder signifikante Unterschiede der Differenzen zu verzeichnen.

Auffällig ist weiterhin, daß in Gruppe III in bezug auf keine Variable ein auffälliger oder signifikanter Unterschied der Differenzen gegenüber der Kontrollgruppe nachzuweisen war.

Tab. 10: t-Werte beim Vergleich korrespondierender Meßwertdifferenzen, jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe

Kontrolle gegen Gruppe	II	III	IV	V
Blutvolumen				
Z.d.M. (2-1)	<u>-2.893</u>			
" (3-1)	<u>-5.471</u>			
" (4-1)			<u>-4.180</u>	
" (5-1)				
RR-syst.				
Z.d.M. (2-1)	<u>2.280</u>		<u>4.970</u>	<u>3.043</u>
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
RR-diast.				
Z.d.M. (2-1)				
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Pulsfrequenz				
Z.d.M. (2-1)	<u>2.511</u>			
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Systolendauer				
Z.d.M. (2-1)				<u>-2.601</u>
" (3-1)				
" (4-1)	<u>-3.606</u>			
" (5-1)				

Forts. Tab. 10:

Kontrolle gegen Gruppe	II	III	IV	V
Pulsperiodendauer				
Z.d.M. (2-1)	<u>-3.028</u>			
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Pulsamplitude				
Z.d.M. (2-1)	<u>2.281</u>		<u>5.206</u>	<u>-2.839</u>
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
art. Mitteldruck				
Z.d.M. (2-1)				<u>2.152</u>
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Pulswellengeschw.				
Z.d.M. (2-1)				
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Diastolendauer				
Z.d.M. (2-1)	<u>-2.499</u>			
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Schlagvolumen				
Z.d.M. (2-1)			<u>-2.661</u>	
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				

Forts. Tab. 10:

Kontrolle gegen Gruppe	II	III	IV	V
Minutenvolumen				
Z.d.M. (2-1)			<u>2.595</u>	
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
elast. Widerstand				
Z.d.M. (2-1)				
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
periph. Widerstand				
Z.d.M. (2-1)			<u>-2.383</u>	
" (3-1)	<u>-2.220</u>		<u>-2.991</u>	<u>-2.331</u>
" (4-1)				
" (5-1)				
Herzleistung				
Z.d.M. (2-1)				
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				
Dämpfungsfaktor				
Z.d.M. (2-1)			<u>2.370</u>	
" (3-1)				
" (4-1)				
" (5-1)				

Die t-Werte, die eine Signifikanz von $\alpha < 0,01$ zeigen, sind doppelt gestrichelt unterstrichen und die t-Werte, die statistisch auffällige Unterschiede ($\alpha < 0,05$) zeigen, sind einfach unterstrichen.

Signifikante oder auffällige Unterschiede in den Ausgangswerten der Untersuchungsgruppen II bis V gegenüber denen der Kontrollgruppe waren nicht vorhanden.

Tab. 11: Mittelwerte der Differenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ und $\alpha < 0,05$

GRUPPE II

Untersuchungsgröße	2 - 1	Zeitpunkte 3 - 1	4 - 1	5 - 1
Blutvolumen	<u>-173.000</u> (+81.428)	<u>-196.000</u> (+81.428)		
RR-syst.	+4.000 (0.000)			
RR-diast.				
Pulsfrequenz	<u>+3.700</u> (-3.428)			
Systolendauer				
Pulsperiodendauer	<u>-27.000</u> (+48.571)			
Pulsamplitude	<u>+3.500</u> (-1.428)			
art. Mitteldruck			<u>-11.100</u> (+4.286)	
Pulswellengeschwindigkeit				
Diastolendauer	<u>-53.100</u> (+39.142)			
Schlagvolumen				
Minutenvolumen				
elastischer Widerstand				
peripherer Widerstand				
Herzleistung				
Dämpfungsfaktor		<u>-40.800</u> (+529.286)		

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

In Klammern sind die Mittelwerte der Differenzen der Kontrollgruppe eingetragen.

Tab. 12: Mittelwerte der Differenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ und $\alpha < 0,05$

GRUPPE III

Untersuchungsgröße

2 - 1 3 - 1 4 - 1 5 - 1

Blutvolumen

RR-syst.

RR-diast.

Pulsfrequenz

Systolendauer

Pulsperiodendauer

Pulsamplitude

art. Mitteldruck

Pulswellengeschwindigkeit

Diastolendauer

Schlagvolumen

Minutenvolumen

elastischer Widerstand

peripherer Widerstand

Herzleistung

Dämpfungsfaktor

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

In Klammern sind die Mittelwerte der Differenzen der Kontrollgruppe eingetragen.

Tab. 13: Mittelwerte der Differenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit
von $\alpha < 0,01$ und $\alpha < 0,05$

GRUPPE IV

Untersuchungsgröße	2 - 1	Zeitpunkte 3 - 1	4 - 1	5 - 1
Blutvolumen				
RR-syst.	<u>± 6.000</u> (0.000)		<u>-355.000</u> (+130.000)	
RR-diast.				
Pulsfrequenz				
Systolendauer				
Pulsperiodendauer				
Pulsamplitude	<u>± 6.000</u> (-1.428)			
art. Mitteldruck				
Pulswellengeschwindigkeit				
Diastolendauer				
Schlagvolumen	<u>+14.000</u> (+2.571)			
Minutenvolumen	<u>+1.220</u> (-0.048)			
elastischer Widerstand				
peripherer Widerstand	<u>-377.000</u> (+76.000)	<u>-67.200</u> (+529.285)		
Herzleistung				
Dämpfungsfaktor	<u>+0.153</u> (-0.243)			

berstellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auf-
falligen oder signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.
Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auf-
falligen Werte sind einfach unterstrichen.

In Klammern sind die Mittelwerte der Differenzen der Kontrollgruppe eingetragen.

Tab. 14: Mittelwerte der Differenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 0,01$ und $\alpha < 0,05$

GRUPPE V	Untersuchungsgröße	Zeitpunkte			
		2 - 1	3 - 1	4 - 1	5 - 1
Blutvolumen					
RR-syst.		<u>+6.000</u> (0.000)			
RR-diast.					
Pulsfrequenz					
Systolendauer		<u>-3.800</u> (+10.857)			
Pulsperiodendauer					
Pulsamplitude		<u>+4.000</u> (-1.428)			
art. Mitteldruck		<u>+4.700</u> (+0.857)			
Pulswellengeschwindigkeit					
Diastolendauer					
Schlagvolumen					
Minutenvolumen					
elastischer Widerstand					
peripherer Widerstand					
Herzleistung			<u>+50.900</u> (+529.285)		
Dämpfungsfaktor					

Dargestellt sind nur diejenigen Mittelwerte der Differenzen, die einen statistisch auffälligen oder signifikanten Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.

Die signifikanten Werte sind doppelt gestrichelt unterstrichen, die statistisch auffälligen Werte sind einfach unterstrichen.

In Klammern sind die Mittelwerte der Differenzen der Kontrollgruppe eingetragen.

D. Korrelation zwischen Veränderungen ausgewählter Meßgrößen

Die Zusammenhänge innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen in den Meßgrößen wie Blutvolumen, Frequenz, Schlagvolumen, Minutenvolumen und peripherer Widerstand wurden mit Hilfe der Korrelationsrechnung nur für die akuten, d. h. den unmittelbar nach der Infusion der Testlösung aufgetretenen Veränderungen geprüft.

In allen Gruppen (I - V) konnte zwischen Minutenvolumen und Schlagvolumen eine signifikante positive Korrelation errechnet werden (siehe Tab. 15).

In Gruppe I zeigte sich zwischen Schlagvolumen und Frequenz eine statistisch auffällige positive Korrelation, zwischen Minutenvolumen und Frequenz eine signifikante positive Korrelation. Weiterhin zeigte sich in Gruppe I zwischen dem peripheren Widerstand und der Frequenz, dem Schlag- und dem Minutenvolumen eine statistisch auffällige negative Korrelation.

Die statistisch auffällig negative Korrelation zwischen peripherem Widerstand und Schlagvolumen zeigte sich auch in Gruppe II.

In Gruppe III waren signifikante negative Korrelationen zwischen peripherem Widerstand und dem Schlag- und dem Minutenvolumen vorhanden.

In Gruppe IV korrelierten Minutenvolumen und Frequenz statistisch auffällig positiv, während zwischen peripherem Widerstand und Frequenz eine signifikante negative Korrelation und zwischen peripherem Widerstand und

Minutenvolumen eine statistisch auffällige negative Korrelation errechnet wurde.

In Gruppe V korrelierten, wie auch in Gruppe IV, Minutenvolumen und Frequenz statistisch auffällig positiv. Zwischen peripherem Widerstand und Frequenz und zwischen peripherem Widerstand und Schlagvolumen zeigte sich eine statistisch auffällige negative Korrelation. Zwischen peripherem Widerstand und Minutenvolumen wurde eine signifikante negative Korrelation errechnet.

Tab. 15: Korrelationen zwischen Änderungen von Meßgrößen (1-2)

Gruppe I	1	2	3	4	5
1 Blutvol.	(1.00)				
2 Frequenz	0.24	(1.00)			
3 Schlagvol.	-0.08	<u>0.85</u>	(1.00)		
4 Minutenvol.	0.01	<u>0.94</u>	<u>0.97</u>	(1.00)	
5 periph.Wst.	-0.20	<u>-0.87</u>	<u>-0.87</u>	<u>-0.77</u>	(1.00)
Gruppe II					
1 Blutvol.	(1.00)				
2 Frequenz	0.22	(1.00)			
3 Schlagvol.	-0.20	0.38	(1.00)		
4 Minutenvol.	-0.15	0.58	<u>0.97</u>	(1.00)	
5 periph.Wst.	0.13	-0.10	<u>-0.73</u>	-0.66	(1.00)
Gruppe III					
1 Blutvol.	(1.00)				
2 Frequenz	0.19	(1.00)			
3 Schlagvol.	-0.09	0.47	(1.00)		
4 Minutenvol.	0.15	0.64	<u>0.95</u>	(1.00)	
5 periph.Wst.	-0.04	-0.17	<u>-0.92</u>	<u>-0.93</u>	(1.00)
Gruppe IV					
1 Blutvol.	(1.00)				
2 Frequenz	0.22	(1.00)			
3 Schlagvol.	0.20	0.32	(1.00)		
4 Minutenvol.	0.29	<u>0.75</u>	<u>0.86</u>	(1.00)	
5 periph.Wst.	-0.12	<u>-0.80</u>	-0.50	<u>-0.73</u>	(1.00)
Gruppe V					
1 Blutvol.	(1.00)				
2 Frequenz	-0.05	(1.00)			
3 Schlagvol.	-0.32	0.25	(1.00)		
4 Minutenvol.	-0.24	<u>0.76</u>	<u>0.81</u>	(1.00)	
5 periph.Wst.	0.39	<u>-0.73</u>	<u>-0.75</u>	<u>-0.90</u>	(1.00)

Die einfach unterstrichenen Werte sind statistisch auffällig ($\alpha < 0,05$), die doppelt gestrichelt unterstrichenen Werte sind signifikant ($\alpha < 0,01$).

IV. Diskussion

=====

A. Zu den Untersuchungsmethoden

In unseren Untersuchungen wurde das Verhalten des Blutvolumens, des Schlag- und des Minutenvolumens, des elastischen und des peripheren Widerstandes, der Herzleistung und des Dämpfungsfaktors nach intravenöser Gabe von verschiedenen Osmotherapeutika geprüft. Wie die Resultate der Homogenitätsprüfung zeigen, sind gleichzeitig mit dem Erreichen eines gleichmäßigen Hydratationszustandes und der Abgrenzung der spezifischen Wirkungen der hypertonen Lösungen und der Eliminierung der nicht lösungsspezifischen Einflußgrößen durch die Gegenüberstellung der Meßergebnisse der Gruppen II bis V zu denen der Kontrollgruppe die Bedingungen für einen Vergleich der Veränderungen der Meßgrößen nach Verabreichung der einzelnen Testlösungen erfüllt worden.

Die normalen Schwankungen der in den Versuchen gemessenen Parameter und die Fehlerbreite der angewendeten Bestimmungsmethoden sind ausreichend bekannt (25, 44).

An dieser Stelle soll nur etwas zur Methode der physikalischen Kreislaufgrößenbestimmung gesagt werden. WEZLER selbst gibt an Hand der experimentellen Überprüfung der physikalischen Methoden für die Anwendung im Ruhezustand des Kreislaufs für die Methoden von BROELSER-RANKE und WEZLER-BÖGER einen etwa gleichgroßen mittleren Fehler von nur wenigen Prozent und einen maximalen Fehler von etwa ± 20 % an. Es wäre aber jedenfalls noch zu sagen, daß die physikalische Methode keineswegs apparativ kompliziert ist oder besondere Anforderungen an die Versuchsperson stellt. Sie ge-

stattet darüber hinaus fortlaufende Messungen, die bei der gasanalytischen Methode nicht möglich sind. Eine Rückwirkung auf Atmung oder Kreislauf kann bei der physikalischen Methode nicht eintreten (44).

Die ermittelten Ergebnisse zu den willkürlich gewählten Zeitpunkten der Messung (Z.d.M.) stellen sozusagen eine Momentaufnahme eines Fließgleichgewichts dar. Um einen besseren Einblick zu gewinnen, wurden für die Wiedergabe der Meßergebnisse keine Abbildungen gewählt, die wegen zu häufiger Überschneidungen zu vieler Kurven unübersichtlich geworden wären, sondern die Meßergebnisse wurden in Form von Tabellen dargestellt, wobei der besseren Übersicht wegen jeweils nur die statistisch auffälligen und signifikanten Werte eingetragen wurden.

B. Zu den einzelnen Veränderungen der verschiedenen Variablen

In den vorliegenden Ergebnissen war in keiner der Versuchsgruppen II bis V das zirkulierende Blutvolumen unmittelbar nach Ende der Infusion (Z.d.M.(2)) der hypertonen Lösung erhöht (Tabn. 5 bis 9, S. 32-36).

Im Gegensatz hierzu war eine Zunahme in der Kontrollgruppe (Gruppe I) zu diesem Zeitpunkt bereits angedeutet und zum Z.d.M.(3) sogar signifikant. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das Blutvolumen in Gruppe II zum Z.d.M.(2) auffällig, zum Z.d.M.(3) sogar signifikant und in Gruppe IV zum Z.d.M.(4) ebenfalls signifikant erniedrigt.

In einigen Veröffentlichungen stellt man jedoch eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens als "conditio sine qua non" dar (13, 42, 59, 70).

In anderen Versuchen konnte man jedoch mit den gleichen Methoden - entsprechend den Ergebnissen dieser Arbeit - keinen Anstieg des zirkulierenden Blutvolumens unmittelbar nach Verabreichung der hochprozentigen Lösungen nachweisen (25, 26).

Die Ursache für derartige Unterschiede von Untersuchungsergebnissen ist vorwiegend in der Verschiedenheit der Versuchsbedingungen oder in einer fehlerhaften Methodik zu suchen.

Bei der Betrachtung der weiteren Ergebnisse dieser Arbeit wollen wir nur die Veränderungen der abgeleiteten Variablen vorwiegend betrachten und falls erforderlich auch die der ursprünglichen Variablen, immer aber im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Beobachtet man dabei die akuten Veränderungen zum Z.d.M.(2), so beobachtet man im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch auffällige oder signifikante Veränderungen nur in den Gruppen II, IV und V, aber nicht in Gruppe III.

In Gruppe II, nach Gabe von Sorbit 40 %, nahmen Blutvolumen und Diastolendauer statistisch auffällig ab, die Pulsperiodendauer zeigte einen signifikanten Abfall, während der systolische Blutdruck, die Pulsfrequenz und die Pulsamplitude statistisch auffällig erhöht waren.

In Gruppe IV, nach Infusion von Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %, nahmen der systolische Blutdruck und die Pulsamplitude signifikant zu, Schlagvolumen, Minutenvolumen und der Dämpfungsfaktor zeigten eine statistisch auffällige Zunahme, wohingegen der periphere Widerstand auffällig erniedrigt war.

In Gruppe V, nach Infusion von Harnstoff 15 % mit 10 % Invertzucker, zeigte der systolische Blutdruck einen signifikanten Anstieg, Pulsamplitude und arterieller Mitteldruck nahmen nur statistisch auffällig zu, während die Systolendauer im Vergleich zur Kontrollgruppe auffällig erniedrigt war.

Beobachtet man die späteren Veränderungen im weiteren Verlauf der Versuche, so zeigen sich signifikante oder auffällige Veränderungen nur in den Gruppen II, IV und V, nicht aber in der Gruppe III.

In Gruppe II, nach Infusion von Sorbit 40 %, nahm das Blutvolumen zum Z.d.M.(3) noch signifikant ab. Die Systolendauer nahm im Gegensatz zu einer anfänglichen Zunahme zum Z.d.M.(4) ebenfalls signifikant ab. Der periphere Widerstand wies zum Z.d.M.(3) einen statistisch auffälligen Abfall auf.

In Gruppe IV, nach Infusion von Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %, sank das Blutvolumen zum Z.d.M.(4) signifikant ab, der periphere Widerstand zeigte entsprechend der anfänglichen Abnahme zum Z.d.M.(3) noch einen signifikanten Abfall.

In Gruppe V, nach Infusion von Harnstoff 15 % mit 10 % Invertzucker, nahm der periphere Widerstand zum Z.d.M.(3) statistisch auffällig zu.

Nach GÄNSHIRT (18) kann als wesentlicher Faktor für die Wirkung einer therapeutischen Maßnahme beim Hirnödem und Hirndruck die Verbesserung der Sauerstoffversorgung angesehen werden. Diese läßt sich erreichen, wenn die Diffusionsstrecken durch Wasserentzug verkürzt, die Blutviskosität erniedrigt, der arterielle Mitteldruck

angehoben und das Herzzeitvolumen gesteigert werden.

Das bisher Gesagte zeigt deutlich, daß es bei der Therapie des akuten Hirnödems nicht allein auf einen Wasserentzug ankommen darf, sondern daß auch die anderen Faktoren, die zu einer Steigerung der Hirndurchblutung führen, berücksichtigt werden müssen.

Allgemein kann nach Kenntnis der einschlägigen Literatur gesagt werden, daß eine Steigerung der Hirndurchblutung und der Hirnsauerstoffaufnahme nicht nur durch eine reine intrakranielle Druckentlastung, d. h. Liquordrucksenkung, erreicht werden kann, sondern daß diese nach Osmotherapie beträchtlich größer ist. Diese Steigerung ist, wie schon gesagt, bedingt durch Wasserentzug, Erniedrigung der Blutviskosität und Steigerung des arteriellen Mitteldrucks und des Herzzeitvolumens.

Wie Untersuchungen von HALMAGYI (25) bewiesen, zeigte jede der applizierten hypertonen Lösungen einen starken, jedoch unterschiedlich großen Diureseeffekt. Die 40 %ige Sorbit- und die 20 %ige Mannitlösung waren die wirksamsten. Ebenfalls waren die Hämatokritwerte in der Gruppe II und III zum Z.d.M.(2) erniedrigt. Ein signifikanter Anstieg trat nur in der Gruppe V zum Z.d.M.(5) auf. Die übrigen Abweichungen ließen sich statistisch nicht sichern.

Der arterielle Mitteldruck war erhöht in Gruppe I zum Z.d.M.(4), in Gruppe III zum Z.d.M.(2) und (3) und in Gruppe IV zum Z.d.M.(2) und (5), siehe auch Tabn. 5 bis 9, S. 32-36. In Gruppe V war der arterielle Mitteldruck zum Z.d.M.(2) und (3) erhöht.

Die Veränderungen des Minutenvolumens bzw. des Herzzeitvolumens waren analog denen des Schlagvolumens. Wie auch Tab. 5 bis 9 (S. 32-36) zeigt, traten Abnahmen des Minutenvolumens nur in Gruppe III auf, und zwar zu den Zeitpunkten der Messung (3), (4) und (5). In Gruppe II und IV war das Minutenvolumen zum Z.d.M.(2) gegenüber dem Ausgangswert erhöht, in Gruppe IV sogar statistisch auffällig im Vergleich zur Kontrollgruppe. In den Gruppen I und V zeigten sich keine auffälligen oder signifikanten Veränderungen des Minutenvolumens.

Die Herzzeitvolumenzunahme nach Osmotherapie kann von mehreren Faktoren bestimmt werden:

1. vom Ausmaß der Blutvolumenzunahme, die einerseits durch osmotischen Flüssigkeitseinstrom aus dem Gewebe bestimmt sein kann, andererseits durch die infundierte Menge der hypertonen Lösung,
2. von der Geschwindigkeit der Blutvolumenzunahme,
3. von der Viskosität des Blutes, d. h. die Stärke der Herzzeitvolumenzunahme ist abhängig vom Ausmaß der osmotischen Hämatokritsenkung, also der Plasravolumenvermehrung und
4. von einer Senkung des peripheren Widerstandes, was sich auch in Gruppe IV unserer Versuchsreihe zeigt, die im Vergleich zur Kontrollgruppe die größte Steigerung des Schlag- und Minutenvolumens zeigt, da diese Steigerung von einer deutlichen Senkung des peripheren Widerstandes zu den Z.d.M.(2) und (3) begleitet ist.

Unter den Versuchsbedingungen unserer Untersuchungen trat in den Versuchsgruppen II bis V keine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens unmittelbar nach der Infusion der in klinisch üblicher Dosierung angewendeten

hypertonen Lösungen auf (25). Nach Angaben der einschlägigen Literatur läßt sich dazu sagen:

Die Veränderungen des zirkulierenden Blutvolumens unmittelbar nach Infusion der hypertonen Lösungen sind nicht nur von der Gesamtmenge der verabreichten Substanz, von der Infusionsrate und von der Eliminationsrate aus der Blutbahn abhängig. Sie werden auch wesentlich von der Größe des substanzspezifischen Verteilungsraumes und dem Ausmaß einer intravasalen Verteilungsstörung, infolge der Entwässerung der Erythrocyten, beeinflußt.

Nach Abnahme der osmotischen Wirksamkeit der infundierten Substanz verringerte sich das zirkulierende Plasmavolumen durch einen Anstieg der Urinausscheidung. Auf die Bedeutung des adäquaten Ersatzes der Verluste an Wasser und Elektrolyten muß daher nochmals hingewiesen werden.

V. Schlußfolgerungen

=====

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung und die Angaben der einschlägigen Literatur (21, 25, 26, 27, 32, 50, 54, 56, 57, 58, 67) lassen folgende Feststellungen zu:

Zwei der untersuchten Substanzen zeigen ein optimales Verhalten und kommen den erhobenen Forderungen am nächsten: das 40 %ige Sorbit und das Kombinationspräparat von Sorbit 20 % mit 10 % Dextran.

Sorbit senkt schon gleich nach der Infusion der Testlösung das Gesamtblutvolumen, erhöht das Schalgvolumen, das Minutenvolumen und die Herzleistung statistisch auffällig gegenüber dem Ausgangswert und senkt den peripheren Widerstand statistisch auffällig im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der hieraus resultierende Effekt besteht nach Angaben der einschlägigen Literatur in einer deutlichen Zunahme der Diurese, der Hirndurchblutung und der Hirnsauerstoffaufnahme.

Das Kombinationspräparat von Sorbit und Dextran senkt das Gesamtblutvolumen erst 90 min nach Ende der Infusion, aber anhaltend für 2 1/2 Stunden, ebenfalls ein Zeichen für den starken Diureseeffekt. Schlag- und Minutenvolumen werden schon gleich nach Ende der Infusion gesteigert, begleitet von einer zuerst nur statistisch auffälligen, dann aber signifikanten Senkung des peripheren Widerstandes im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei ebenfalls gesteigerter Herzleistung.

Zusammenfassend ist daher zu sagen, daß die Kombination von Sorbit und Dextran den herkömmlichen Diuretika und dem Harnstoff in ihrer Wirkung überlegen ist. Beide Stoffe bewirken nicht nur eine Entwässerung, sondern lassen auch die unerwünschten Nebenwirkungen des Harnstoffs, wie zu große Wasser- und Mineralverluste, Blutungsneigung und histotoxische Wirkung, vermissen. Darüber hinaus bieten sie vermeintlich den großen Vorteil, die Hirndurchblutung zu steigern und die O₂-Sättigung des Gewebes zu vermehren.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Wirkungen der hochprozentigen Lösungen, die heute als sog. Osmotherapeutika zur klinischen Anwendung kommen, wie die 40 %ige Sorbit-Lösung, die 20 %ige Mannit-Lösung, die 10 %ige Dextran-40-Lösung mit 20 % Sorbit-Zusatz und die 15 %ige Harnstoff-Lösung mit 10 % Invertzucker-Zusatz, auf die Hämodynamik geprüft. Als Kontrolle diente eine Versuchsgruppe mit Infusion von normotoner Sorbit-Lösung.

Wir befaßten uns vorwiegend mit den Veränderungen von Gesamtblutvolumen, Schlagvolumen, Minutenvolumen, elastischem Widerstand, peripherem Widerstand, Herzleistung und Dämpfungsfaktor, weiterhin mit den spezifischen Wirkungen der angewandten hypertonen Lösungen und den möglichen Zusammenhängen innerhalb der einzelnen Untersuchungsgruppen in bezug auf einzelne Parameter, wie Blutvolumen, Frequenz, Schlagvolumen, Minutenvolumen und peripherem Widerstand.

Den besten und sichersten Effekt unter den Sofortmaßnahmen zur Behandlung jeder akuten intrakraniellen Drucksteigerung zeigen immer noch die Osmotherapeutika. Wesentlicher Faktor für die Wirkung einer therapeutischen Maßnahme ist dabei die Verbesserung der Sauerstoffversorgung, die durch Verkürzung der Diffusionsstrecken durch Wasserentzug, Erniedrigung der Blutviskosität, Anheben des arteriellen Mitteldrucks, Steigerung des Herzzeitvolumens, Senkung des peripheren Widerstandes, Gesamtmenge der verabreichten Substanz, Infusionsrate, Eliminationsrate und auch durch die

Größe und Art des substanzspezifischen Verteilungs-
raumes beeinflußt wird.

Unter Berücksichtigung und Prüfung all dieser Fak-
toren und verschiedener hypertonen Lösungen läßt
sich sagen, daß die Kombination von Sorbit und
Dextran den herkömmlichen Diuretika und dem Harn-
stoff in ihrer Wirkung überlegen ist. Damit haben
die Ergebnisse dieser Arbeit eine bessere Beurtei-
lung der Osmo-, Onkotherapie gebracht.

VII. Literaturverzeichnis

=====

1. ADCOCK, L.H. und C.H. GRAY: The metabolism of sorbitol in the human subject.
Biochem. J. 65, 554-560 (1957)
2. AHNEFELD, F.W., R. FREY und M. HALMAGYI: Die Blutvolumenbestimmung mit radioaktiven Isotopen zur Verhütung von Irrtümern in der Anzeigestellung zur Bluttransfusion und Infusion von Blutersatzmitteln.
Bibl.haemat.(Basel) 16, 223-230 (1963)
3. AHNEFELD, F.W., M. HALMAGYI und K. ÜBERLA: Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel.
Anaesthesist 14, 137-143 (1965)
4. AHNEFELD, F.W.: Ergebnisse der Blutvolumenbestimmung mit dem Volemetron. In: Schock und Plasmaexpander, herausg. von K.Horatz und R. Frey.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
114-117
5. ALLGÖWER, M. und E. STUDER: Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestimmung des Blutvolumens mit J-131 in der Klinik.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 122-127 (1962)
6. ARTURSON, G. und G. WALLENIS: The renal clearance of different molecular sizes in normal humans.
Scand.J.clin.Lab.Invest.1, 81-86 (1964)

7. ARTURSON, G. et al.: The renal excretion of low molecular weight dextran.
Acta chir. scand. 127, 543-551 (1964)
8. BALOGH, F. und J. PINTER: Über die therapeutischen Möglichkeiten der Anwendung von Mannit.
Z. Urol. 59, 253-258 (1966)
9. BERNSTEIN, E.F.: Effect of low molecular weight dextran on red cell charge during clinical extracorporeal circulation.
Circulation 27, 816-819 (1963)
10. BLATHERWICK, N.R. et al.: The metabolism of sorbitol.
J.biol. Chem. 134, 549-554 (1940)
11. BROEMSER, Ph.: Der Differentialsphymograph.
Z. Biol. 88, 264 (1928)
12. BUCKELL, M.: Blood changes on intravenous administration of mannitol or urea for reduction of intracranial pressure in neurosurgical patients.
Clin. Sci. 27, 223-227 (1964)
13. BÜRGER, M.: Osmotherapie.
Stuttgart 1952
14. BÜRGER, M.: Über Osmotherapie.
Ther.d.Gegenw. 27, 27-30; 72-75 (1925)
15. BÜRGER, M. und E. HAGEMANN: Über osmotische Wirkungen intravenöser Zuckerinjektionen unter wechselnden Bedingungen.
Z.ges.exp. Med. 11, 239-256 (1920)
16. FIGDOR, P.P.: Bemerkungen zur Mannittherapie.
Anaesthesist 14, 7-9 (1965)

17. FRITZ, K.W.: Zur Therapie der Schlafmittelvergiftung mit forcierter Diurese.
Z.prakt.Anästh. 3, 155-163 (1967)
18. GÄNSHIRT, H.: Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei der Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
19. GOTTSCHALK, A.: Die Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit.
Erg.d.inn.Med. 36, 56-90 (1929)
20. GROSSFELD, H.: Osmotischer Druck, Elektrolyte und Gewebezellen.
Protoplasma 26, 497-519 (1936)
21. GRUBER, U.F.: Blutersatz.
Berlin-Heidelberg-New York 1968
22. HALLWACHS, O.: Die Mannit-Diurese in der Chirurgie - experimentelle und klinische Ergebnisse.
Med.Mitt.(Melsungen) 105, 84-103 (1965)
23. HALLWACHS, O.: Klinische Untersuchungen über die Mannitol-Diurese an Gesunden und postoperativen Patienten.
Klin. Wschr. 43, 546-554 (1965)
24. HALMAGYI, D.: Pathogenesis of edema due to decreased colloid osmotic pressure.
Orvostud. Beszam 1, 154-158 (1947)
25. HALMAGYI, M.: Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch Osmotherapeutika. Schriftenreihe Anaesthesiologie und Wiederbelebung.
Berlin-Heidelberg-New York 1970

26. HALMÁGYI, M. und F.W. AHNEFELD: Der Einfluß der Osmo-
therapeutika auf das Blutvolumen. In:
Anaesthesie und Notfallmedizin, hrsg.
von R. Frey, W. Hügin und O. Mayrhofer.
Berlin-Heidelberg-New York 1966
27. HOFF, H. und K. JELLINGER: Das Hirnödem.
Wien Z. Nervenheilk. 19, 305 (1962)
28. HONEGGER, H.: Senkung des Augeninnendruckes durch
Mannit-Infusionen.
Med. Klin. 36, 1425-1428 (1966)
29. HORATZ, K. und R. FREY: Schock und Plasmaexpander.
Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York
1964
30. ISFORT, A.: Der Chirurg und das Schädeltrauma.
Berlin-Heidelberg-New York 1965
31. ISFORT, A.: Ein Beitrag zum akuten traumatischen
Subduralhämatom.
Chirurg 32, 544-546 (1961)
32. ISFORT, A.: Indikationen der Osmotherapie in der
Neurochirurgie. In: Infusionstherapie,
hrsg. von K. Lang, R. Frey und
M. Halmágyi.
Berlin-Heidelberg-New York 1966
149-155
33. JAVID, M.: Urea, new use of an old agent. Reduc-
tion of intracranial and intraocular
pressure.
Surg.Clin.N.Amer. 38, 907-928 (1958)

34. JAVID, M. und J. ANDERSON: The effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys before and after bilateral nephrectomy.
J.Lab.clin.Med. 53, 484-491 (1959)
35. JAVID, M. und P. SETTLAGE: Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in human beings.
J. Amer.med.Ass. 160, 943-949 (1956)
36. JAVID, M. und T. MONFORE: Urea in the management of increased intracranial pressure.
Surg.Forum 7, 528-532 (1957)
37. KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden.
In: Biochemisches Taschenbuch, hrsg. von H.M. Rauen.
Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York 1964, 959-1046
38. LANG, K., R. FREY und M. HALMAGYI: Infusionstherapie.
Berlin-Heidelberg-New York 1966
39. LAWIN, P., H. BADRAN und F.W. WARNSTEDT: Therapeutische Anwendung von Mannit- und THAM-Lösungen.
Actuelle chir. 1, 1-8 (1966)
40. LEVY, A.: Möglichkeiten und Gefahren der Therapie des Hirnödems mit Urea.
Schweiz.med.Wschr. 90, 345-347 (1960)
41. MESSMER, K.: Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 319, 890 (1967)

42. MOORE, F.D.: Tris buffer, mannitol, and low viscous dextran. Three new solutions for old problems.
Surg.Clin.N.Amer. 43, 577-596 (1963)
43. NETTER, H.: Theoretische Biochemie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959)
44. NEUMANN, H. und K.J. BOEDER: Funktionsprüfungen in der Herz-Kreislauf-Diagnostik.
Berlin 1963
45. NITSCHMANN, H. und H.R. GYGAX: Eine einfache Methode zur Messung der relativen onkotischen Wirksamkeit von kolloidalen Plasmaersatzlösungen.
Path. et Microbiol. 27, 548-557 (1964)
46. OEFF, K.: Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln.
Anaesthesist 8, 45 (1959)
47. RAUEN, H.M.: Biochemisches Taschenbuch.
Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York 1964
48. REULEN, J. und W. BRENDEL: Pathophysiologie und Therapie des posttraumatischen Hirnödems.
Med.Mitt.(Melsungen) 105, 177-191 (1965)
49. REULEN, J.: Vor- und Nachteile der osmotischen Behandlung des Hirnödems.
Zbl.Neurochir. 26, 232-249 (1965)
50. ROESNER, J.: "Rheomacrodex 10 % mit Sorbit 20 %" beim akuten Hirn- und Rückenmarködem.
Med.Klin. 62, 752-755 (1967)

51. SCHEGA, H.W.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage osmotherapeutischer Beeinflussbarkeit des Ödems.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 280,
479-503 (1955)
52. SCHELER, F. et al.: Beeinflussung der Nierenfunktion durch Mannit-Infusionen bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz.
Schweiz.med.Wschr. 95, 1133-1140 (1961)
53. SCHMIDT, K.: Klinisch experimentelle Unterlagen der Osmotherapie. In: Infusionstherapie, hrsg. von K. Lang, R. Frey und M. Halmágyi.
Berlin-Heidelberg-New York 1966
132-148
54. SCHMIDT, K.: Methodische Fehler bei der Blutvolumenbestimmung nach Gabe von Osmotherapeutika, Plasmaexpandern und Plasmaersatzmitteln.
Anaesthesist 19, 345-348 (1970)
55. SCHMIDT, K.: Untersuchungen über die Wirkung größeren intravenösen Laevulosegaben auf Liquordruck und Hämodynamik.
Nervenarzt 31, 411-415 (1960)
56. SCHMIDT, K.: Zur Behandlung von Hirndruck und Hirn-
ödem in der Neurochirurgie und in der Unfallchirurgie durch Osmo- und Onko-
therapie.
Schlesw.Holst.Ärztebl. 18, 233-244 (1965)

57. SCHMIDT, K.: Zur Wirkung einiger Osmotherapeutika.
Anaesthesist 9, 216-222 (1960)
58. SCHMIDT, K. und H. BÖKENKAMP: Zur Änderung der
Sauerstofftransportkapazität nach
Osmo- und Onkotherapie.
Anaesthesist 16, 333-337 (1967)
59. SCHMIDT, K. und H. SCHMALZ: Zur Blutvolumenveränderung nach Osmo-Onkotherapie.
Anaesthesist 16, 201-204 (1967)
60. SCHMIDT, W., V. STEINERT und G. KLAPPACH:
Experimenteller Beitrag zum Therapeutischen Einsatz des Dextrans im Ileus.
Pharmazie 21, 304 (1966)
61. SCHRALL, G.: Sorbit in der Medizin.
Wiss.Ber.E.Merck, Darmstadt 1963
62. STUHLFAUTH, K., H. MEHNERT und C. PETTE: Das Verhalten des Glukose-, Fruktose- und Sorbitstoffwechsels bei leberkranken und lebergesunden Patienten vor, während und nach intravenöser Infusion von Sorbit.
Med.Welt 11, 1367-1370 (1960)
63. THANNHAUSER, S.J. und K.H. LEYER: Sorbit als Kohlenhydratersatz für die Diabeteskranken.
Münch.med.Wschr. 76, 356-360 (1929)
64. THURAU, K. und J. SCHNERMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin.Wschr. 43, 410-413 (1965)

65. TODD, W.R., J. MYERS und E.S. WEST: On the metabolism of sorbitol and mannitol.
J.biol.Chem. 127, 274-282 (1939)
66. WALLENIUS, G.: Die Nierenclearance von Dextran als Maß für die Durchlässigkeit der Glomeruli.
Acta Soc.Med. 4, 1-81 (1954)
67. WENKER, H.: Hirndurcksenkung und Minderung des Hirnvolumens durch intravenöse Infusion hypertoner Harnstofflösungen.
Chirurg 33, 389-393 (1962)
68. WETTERER, E.: Der heutige Entwicklungsstand der Methoden zur Registrierung der Blutströmung an Tier und Mensch. In: Kreislaufmessungen, hrsg. von A. Fleckenstein, München 1964, 149-185
69. WIEMERS, K.: Grundlagen und Praxis der Infusionstherapie in der Chirurgie.
Dtsch.med.J. 12, 327-333 (1961)
70. WILLIAMS, J.A. und J. FINE: Measurements of blood volume with a new apparatus.
New Engl.J.Med. 264, 842-847 (1961)

Herrn Professor Dr. M. Halmágyi gilt mein herzlicher Dank für die freundliche Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und sein stets verständnisvolles Entgegenkommen.

Herrn Professor Dr. H. Kreuscher danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn Professor Dr. Dr. Koller und Frau Dr. Netter vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Zahnarztes Otto Brähler und seiner Frau Paula, geborene Schallmayer, wurde ich am 27. Juni 1948 in Budenheim bei Mainz geboren.

Schon ein Jahr nach meiner Geburt zog ich mit meinen Eltern und meinen beiden älteren Schwestern um nach Ingelheim am Rhein. Dort besuchte ich von 1954 bis 1958 die Volksschule und wechselte dann in Ingelheim auf das Staatliche Sebastian Münster Gymnasium über. Im Juni 1961 wechselte ich wegen eines Umzugs nach Mainz erneut die Schule und besuchte dann bis zur Reifeprüfung am 21. Okt. 1966 das Staatliche Gutenberg Gymnasium in Mainz. Noch im gleichen Jahr erhielt ich die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin in Mainz.

1967 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1970 die Zahnärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab. Im Sommersemester 1972 legte ich das Staatsexamen ab und erhielt damit die Bestallung als Zahnarzt.

Seit dem 1. Dez. 1972 arbeite ich als Wissenschaftlicher Angestellter in der Chirurgischen Poliklinik und der Kieferchirurgischen Klinik der Zahn-, Mund- und Kieferklinik Mainz.

